

호중구 감소성 발열을 보인 고형암 환자의 임상양상 및 그람양성균 균혈증의 위험인자

연세대학교 의과대학 내과학교실¹, 에이즈연구소², 진단검사의학교실³

구남수¹ · 김준형¹ · 최유경¹ · 정세진¹ · 오형중¹ · 윤기태¹ · 김연아^{1,2} · 신소연^{1,2} · 김명수^{1,2} · 김영근^{1,2} · 박윤선^{1,2}
최준용^{1,2} · 송영구^{1,2} · 이경원³ · 김준명^{1,2}

Clinical Manifestations of Febrile Neutropenic Patients with Solid Tumor and Risk Factors for Gram Positive Bacteremia

Nam Su Ku, M.D.¹, Joon Hyung Kim, M.D.¹, Yoo Kyoung Choi, M.D.¹, Se Jin Jung, M.D.¹

Hyung Joong Oh, M.D.¹, Ki Tae Yoon, M.D.¹, Yeon-A Kim, M.D.^{1,2}, So Youn Shin, M.D.^{1,2}

Myung Soo Kim, M.D.^{1,2}, Young Keun Kim, M.D.^{1,2}, Yoon Seon Park, M.D.^{1,2}, Jun Yong Choi, M.D.^{1,2}

Young Goo Song, M.D.^{1,2}, Kyungwon Lee, M.D.³ and June Myung Kim, M.D.^{1,2}

¹Department of Internal Medicine and ²AIDS Research Institute, ³Laboratory Medicine

Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Backgrounds : Recently, there has been a rise of prevalence of gram positive infection among cancer patients with febrile neutropenia. The proportion of antibiotic-resistant gram positive infection has been growing lately, especially in Korea, where the rate of MRSA infection was over 70%. It brings to careful consideration of early glycopeptide treatment in febrile neutropenic patients if gram positive infection is suspected. Also until now, most studies concerning febrile neutropenic patients were mainly related to hematologic malignancy rather than solid tumor.

Materials and Methods : We evaluated clinical manifestations and risk factors for gram positive bacteremia in a cohort of 288 solid tumor patients who were more than 18 years old and had neutropenic fever after chemotherapy from January 2002 to December 2004 at the Department of Oncology, Yonsei Cancer Center, Seoul.

Results : We identified the cause of fever in 130 (45.1%) cases, of which 53 (18.4%) cases were blood stream infection. Gram positive organism was isolated in 27 cases which comprises 50.9% of blood stream infections, followed by gram negative organism (47.2%) and fungus (1.9%). A logistic regression analysis revealed that gram positive bacteremia was associated independently with central venous catheter (CVC) infection, oropharyngeal mucositis, skin and soft tissue infection in febrile neutropenic patients with solid tumor.

Conclusions : Gram positive bacteremia was common among febrile neutropenic patients in solid tumor and was associated with CVC infection, oropharyngeal mucositis, skin and soft tissue infection. The early use of glycopeptide must be taken into account in such conditions.

Key Words : Solid tumor, Febrile neutropenia, Gram positive bacteremia, Clinical manifestations, Risk factors

서 론

Submitted 28 June, 2006, accepted 22 August, 2006

Correspondence : June Myung Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine

134 Shinchon-Dong, Seodaemun-Ku, Seoul, 120-752, Korea

Tel : +82-2-2228-1975, Fax : +82-2-393-6884

E-mail : jmkim@yumc.yonsei.ac.kr

감염은 호중구 감소증 암환자에 있어서 발열의 주요 원인으로(1) 즉각적인 경험적 항생제 사용은 중요하며 적절한 초기 항생제 치료는 사망률을 줄이는데 큰 역할을

한다(2, 3).

지난 수십년간 호중구 감소성 발열 환자에 있어서 감염의 원인으로 빈도면에서 그람음성균에 의한 감염이 우세하였으나, 최근에는 중심정맥 카테터 삽입술 등의 침습적 시술의 증가, 강력한 항암제에 의한 점막염 빈도 증가, 예방적 항균요법 등에 의해 그람양성균의 비중이 증가하고 있다(4-6). 특히 항생제 내성 그람양성균 감염에 의한 사망률 또한 증가하는 추세이다(7-10).

그동안 경험적 항균요법에서 주로 β -lactam 계열의 항생제들이 초기 치료로 사용되어 왔으나 항생제 내성 그람양성균에 대해서는 효과가 없어 호중구 감소성 발열 환자에 있어서 초기 치료로 glycopeptide 계열의 항생제 사용을 고려하게 되었다. 하지만 현재까지도 호중구 감소성 발열 환자에서 초기 경험적 항생제로서 glycopeptide의 사용 및 적응증은 아직도 논쟁이 되고 있다(2, 11).

최근에 대부분의 지침들은 호중구 감소성 발열 환자에 있어서 vancomycin의 초기 사용은 임상적으로 그람양성균 감염이 의심되는 경우에 한해서 신중히 고려해 볼 수 있음을 권고하고 있다(2). 문헌고찰을 통해 밝혀진 호중구 감소성 발열 환자에서의 그람양성균 감염이 의심되는 위험인자로는 카테터 감염이 의심되거나 혈액에서 도말염색상 그람양성균이 관찰되거나 활력징후가 불안정한 경우이다. 또한 구강점막염이 있거나 발열전에 예방적으로 quindone을 복용하고 있었던 경우도 그람양성균 감염의 위험인자로 알려져 있다(8, 12).

국내의 경우 methicillin 내성 staphylococci, penicillin 비감수성 pneumococci, ampicillin 내성 *E. faecum* 등이 흔하여(13) 호중구 감소성 발열 환자에서 임상적으로 그람양성균의 감염이 의심될 경우 초기 치료로서 glycopeptide 사용을 신중히 고려해 볼 필요가 있다. 따라서 국내에서 호중구 감소성 발열 환자에서 그람양성균 감염의 위험인자에 대한 연구가 필요하며 또한 기존의 여러 문헌이나 지침들에서 언급하는 그람양성균 감염의 위험인자 외에도 가능성 있는 위험인자들에 대한 비교 분석이 필요하다. 또한 기존의 여러 문헌들의 경우 대부분 혈액종양환자들을 대상으로 한 연구들로 고형암환자에 대한 연구들은 거의 없는 실정으로 고형암 환자를 대상으로 한 연구들도 필요한 상황이다.

이에 본 연구에서는 항암요법을 시행받고 호중구 감소성 발열이 발생한 고형암환자의 임상양상을 분석하고, 그람양성균 균혈증의 위험인자를 알아보고자 하였다.

재료 및 방법

1. 연구 대상

2002년 1월부터 2004년 12월까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원 중양내과에서 고형암으로 진단받고 항암요법을 시행받은 18세 이상의 암환자 3,145명, 9,834예중 치료과정에서 호중구 감소성 발열이 있었던 222명, 288예를 대상으로 하였다.

2. 연구 방법

대상 환자들의 의무기록을 후향적으로 조사하여 호중구 감소성 발열 환자의 임상 양상을 규명하기 위한 후향적 코호트 연구를 수행하였고, 그람양성균 균혈증의 위험인자를 규명하기 위한 환자 대조군 연구를 수행하였다. 본 연구는 후향적 연구로서 균혈증 환자를 대상으로 하는 것이 대상 환자를 보다 명확히 정의할 수 있는 방법으로 생각되어 균혈증 환자를 대상으로 연구하였으며 환자 대조군 연구를 위해서 그람 양성균 균혈증이 증명된 환자를 환자군으로 그람음성균 균혈증이 증명된 환자를 대조군으로 설정하였다. 혈액 배양검사서서 coagulase 음성 *Staphylococcus*가 동정된 경우는 3쌍중 2쌍 이상에서 동정되고 임상적으로 병원균으로 의심되는 경우만 감염으로 간주하였다.

대상 환자들의 연령, 성별, 진단명, 동반질환을 조사하였고 암의 병기 및 항암약물의 종류들도 조사하였다. 호중구 감소성 발열 당시의 전신상태, 복용약제, 혈중 호중구수, APACHE (acute physiology and chronic health evaluation)(II) 점수를 조사하였다. 발열의 원인을 분석하여 감염증으로 판단되는 경우 일차 병소를 확인하였다. 그외 그람양성균 감염의 위험인자로 알려져 있는 임상적 특성들을 조사하였다.

호중구 감소증은 혈중 호중구수가 $500\text{개}/\text{mm}^3$ 이하이거나, 혈중 호중구수가 $500\text{--}1,000\text{개}/\text{mm}^3$ 이지만 48시간 이내에 $500\text{개}/\text{mm}^3$ 이하로 감소될 것이 예상되는 경우로 정의하였으며 이때의 발열증(한번이라도 구강 체온이 38°C 이상이 1시간 이상 지속되는 경우)을 호중구 감소성 발열로 정의하였다. 또한 호중구수가 $100\text{개}/\text{mm}^3$ 미만인 것을 심한 호중구 감소증(severe neutropenia)이라고 정의하였다. 구내 점막염은 WHO(World Health Organization) Oral Toxicity Scale에서 grade 1 이상인 경우에 감염으로 간주하였다. 중심정맥 카테터 감염은 Intravascular Infection Prevention Guidelines Subcommittee의

정의(14)에 따라 **definite, probable, possible** 로 나누어 진단하였고 본 연구에서는 **definite, probable** 만을 감염으로 간주하였다.

3. 통계 분석

모든 기술적 자료(**descriptive data**)는 평균±표준편차(범위), 그리고 백분율(%)로 나타내었다. 호중구 감소성 발열 환자에서 명목척도로 나타내어지는 인자와 그람양성균 균혈증과의 관계에 대해서는 χ^2 분석을 실시하였고 등간척도로 나타내어지는 인자와 그람양성균 균혈증과의 관계에 대해서는 **student's t-test**를 실시하였다. 또한 그람양성균 균혈증의 위험인자들의 다인자적 분석(**multivariate analysis**)을 위해 단변량 분석에서 **P**값이 0.15 미만인 위험인자들로 로지스틱 회귀분석(**logistic regression analysis**)을 실시하였다. 모든 자료의 통계처리는 **SPSS (Windows ver.13.0) Package**를 이용하여 수행하였으며, **P**값이 0.05 미만인 경우 통계학적으로 유의한 차이가 있는 것으로 간주하였다.

결 과

1. 호중구 감소성 발열 환자의 임상적 특성

본 연구 기간 동안 연세대학교 의과대학 세브란스 병원 중앙내과에서 고형암으로 진단받고 항암요법을 시행 받은 18세 이상의 암환자는 총 3,145명이었으며 9,834예의 항암요법을 시행하였다. 이중 연구 포함 기준에 합당한 288예의 호중구 감소성 발열에서 환자들의 남녀 성비는 1.62:1, 평균 연령은 54.06±13.29(18-83)세였다. 호중구 감소성 발열의 원인 질환중 소화기암이 102예(35.6%)로 다수를 차지했으며 두경부암 78예(27.1%), 폐암 33예(11.5%), 간담도암 22예(7.5%), 근골격암 20예(7.0%), 유방암 13예(4.5%), 부인암 11예(3.8%), 복막암 1예(0.3%), 흉선암 1예(0.3%), 신경내분비암 1예(0.3%), 비뇨생식기암 1예(0.3%)의 순으로 분포하였다. 동반질환은 간질환의 빈도가 44예(15.3%)로 제일 높았고 순환기 질환 43예(14.9%), 당뇨 36예(12.9%), 과거 폐결핵 26예(9.0%), 신질환 3예(1.0%), 소화기 질환 2예(1.0%), 뇌경색 2예(0.7%)의 순으로 분포하였다. 암의 **primary tumor (T), regional lymph nodes (N), distant metastasis (M)**를 이용하여 병기를 구분하는 **American Joint Committee on cancer (AJCC)**의 병기로 구분했을 때 병기 4기가 226예(78.5%)로 제일 많았으며 병기 3기 37예(12.8%), 병기 2기 22예(7.6%), 병기 1기 3예(1.0%) 순으로 분포하였다. 호중구 감소성 발열

발생 당시에 **APACHE(II)** 점수를 1-8점, 9-16점, 17점 이상으로 구분하였을 때 9-16점이 214예(74.3%)로 가장 많았고 17점 이상 62예(21.5%), 1-8점 12예(4.2%) 순이었다. 발열 당시의 심한 호중구 감소증(**severe neutropenia**)은 173예(60.1%) 이었고 그 외는 115예(39.9%) 이었다. 그리고 호중구 감소 후 발열 발생 시기는 평균 1.8±1.1일이었으며 평균 호중구 감소 기간은 3.2±1.5일이었다(**Table 1**).

전체 호중구 감소성 발열 환자 288예 중에서 발열의 원발병소를 분석한 결과 구내 점막염이 53예로 호중구 감소성 발열의 전체 288예중 18.4%를 차지하였고 폐렴

Table 1. The Clinical Characteristics of Febrile Neutropenic Patients

Characteristic	No. (%) of patient
Age (yr) (mean±SD, range)	54.06±13.29 (18-83)
Male : Female	1.62 : 1
Diagnosis	
Gastrointestinal cancer	102 (35.6)
Head and neck cancer	78 (27.1)
Lung cancer	33 (11.5)
Hepatobiliary cancer	22 (7.5)
Musculoskeletal cancer	20 (7.0)
Breast cancer	13 (4.5)
Gynecologic cancer	11 (3.8)
Primary unknown cancer	5 (1.7)
Others	4 (1.2)
Underlying disease	
Liver disease	44 (15.3)
Cardiovascular disease	43 (14.9)
Diabetes mellitus	36 (12.9)
Old pulmonary tuberculosis	26 (9.0)
Renal disease	3 (1.0)
Gastrointestinal disease	2 (1.0)
Cerebrovascular disease	2 (0.7)
Stage	
stage I	3 (1.0)
stage II	22 (7.6)
stage III	37 (12.8)
stage IV	226 (78.5)
APACHE (II)	
1-8	12 (4.2)
9-16	214 (74.3)
≥17	62 (21.5)
Duration of neutropenia (day) (mean±SD, range)	3.2±1.5 (1-8)
Onset of fever after neutropenia (day) (mean±SD, range)	1.8±1.1 (1-6)
Absolute neutrophil count at neutropenic fever	
<100	173 (60.1)
100-500	115 (39.9)

* genitourinary cancer, peritoneal carcinoma, thymic cancer, neuroendocrine cancer

30예(10.4%), 요로감염 24예(8.3%), 카테터 관련성 감염 9예(3.1%), 피부 및 연조직 감염 8예(2.8%), 원발성 패혈증 6예(2.1%)의 순이었다(Table 2).

2. 균혈증이 증명된 호중구 감소성 발열 환자의 미생물학적 특성

호중구 감소성 발열의 원인균의 분포를 보면 미생물학적 확인 감염의 경우 총 53예로 이 중 그람양성균이 27예 분리되어 50.9%를 차지하였고 그람음성균이 25예(47.2%), 진균 1예(1.9%) 순이었다. 그람양성균 중에서

*staphylococci*는 20예에서 동정되었으며 *streptococci*는 5예, *enterococci*는 5예에서 동정되었다. *Staphylococci* 중에서 methicillin 감수성 *Staphylococcus aureus* (MSSA)는 4예, methicillin 내성 *Staphylococcus aureus* (MRSA)는 1예에서 동정되었으며 methicillin 감수성 coagulase 음성 *Staphylococcus* (MSCNS)는 9예, methicillin 내성 coagulase 음성 *Staphylococcus* (MRCNS)는 6예에서 동정되었다. *Staphylococci* 중에서 methicillin 내성률은 35%(7예/20예) 이었다. 그람음성균에서는 *Escherichia coli* (*E. coli*)가 12예로 가장 많았으며 *Klebsiella pneumoniae* 7예, *Enterobacter cloacae* 4예, *Enterobacter aerogenes*

Table 2. Origin of Fever in Febrile Neutropenic Patients

Origin of fever	No.(%) of patients
Mucositis* (oropharyngeal)	53 (18.4)
Pneumonia	30 (10.4)
Urinary tract infection	24 (8.3)
Catheter-related infection [†]	9 (3.1)
definite	3
probable	6
Skin & soft tissue infection	8 (2.8)
Primary sepsis	6 (2.1)

*World Health Organization Oral Toxicity Scale = grade 1

[†]Definition of Intravascular Infection Prevention Guidelines Subcommittee (14)

Table 3. Pathogens Identified in Febrile Neutropenic Patients with Bacteremia

Organisms	No.(%) of patients
Gram-positive infection	27 (50.9)
<i>Staphylococci</i>	20
Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i>	4
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	1
Methicillin-sensitive coagulase negative <i>Staphylococcus</i>	9
Methicillin-resistant coagulase negative <i>Staphylococcus</i>	6
<i>Streptococci</i>	5
<i>Streptococcus sanguis</i>	1
<i>Streptococcus bovis</i>	1
<i>Streptococcus mitis</i>	1
Enterococci	2
<i>Enterococcus faecium</i> (VSE) [*]	2
Gram-negative infection	25 (47.2)
<i>Escherichia coli</i>	12
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7
<i>Enterobacter cloacae</i>	4
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1
Fungal infection	1 (1.9)
<i>Candida tropicalis</i>	1

*vancomycin-sensitive enterococcus faecium

Table 4. Comparisons of Patients with Gram-positive Bacteremia and Gram-negative Bacteremia

Factor	Bacteremia		P
	G (+) (n=27)	G (-) (n=25)	
Age (yr) (mean, range)	57 (28-74)	56 (20-81)	NS
Origin of fever (No.(%))			
Urinary tract infection	1 (3.7)	3 (12.0)	NS
Pneumonia	4 (14.8)	4 (16.0)	NS
Catheter-related infection	7 (25.9)	1 (4.0)	0.032
Mucositis	10 (37.0)	2 (8.0)	0.020
Cutaneous infection	5 (18.5)	1 (4.0)	0.031
Chemotherapy (No.(%))			
Adriamycin	5 (18.5)	3 (12.0)	NS
Paclitaxel	6 (22.2)	4 (16.0)	NS
5-fluorouracil	11 (40.7)	15 (60.0)	NS
Taxotere	7 (25.9)	6 (24.0)	NS
Underlying disease (No.(%))			
Liver cirrhosis	1 (3.7)	3 (12.0)	NS
Chronic renal failure	1 (3.7)	0 (0.0)	NS
Cardiovascular disease	1 (3.7)	1 (4.0)	NS
Diabetes mellitus	5 (18.5)	5 (20.0)	NS
Gastric ulcer	2 (7.4)	0 (0.0)	NS
Comorbid condition (No.(%))			
Septic shock	6 (22.2)	9 (36.0)	NS
Long stay (>14days)	4 (14.8)	7 (28.0)	NS
Concurrent chemo-radiotherapy	3 (11.1)	4 (16.0)	NS
Previous steroid use	18 (66.7)	22 (88.0)	NS
Previous neutropenia	15 (55.6)	22 (88.0)	NS
Received treatment before febrile neutropenia (No.(%))			
Proton pump inhibitor	7 (25.9)	1 (4.0)	0.032
H2 blocker	14 (51.9)	11 (44.0)	NS
APACHE (II) (mean, range)	15.1 (4-26)	18.0 (10-29)	0.025
Absolute neutrophil count at neutropenic fever (No.(%))			NS
<100	14 (51.9)	14 (56.0)	

Abbreviations: NS, no significant; APACHE, acute physiology and chronic health evaluation(II)

Table 5. Risk Factors for Gram-positive Bacteremia in Febrile Neutropenic Patients on Multivariate Analysis

Factor	Bacteremia		P on univariate analysis	Multivariate analysis	
	G (+) (n=27)	G(-) (n=25)		OR (95% CI)	P
Age (yr) (mean, range)	57 (28-74)	56 (20-81)	0.842	1.002 (0.936-1.073)	NS
Catheter-related infection (No.(%))	7 (25.9%)	1 (4.0%)	0.032	8.087 (1.034-128.658)	0.047
Mucositis (No.(%))	10 (37.0%)	2 (8.0%)	0.020	11.659 (1.557-87.297)	0.017
Cutaneous infection (No.(%))	5 (18.5%)	1 (4.0%)	0.031	18.717 (1.142-306.692)	0.040
PPI(proton pump inhibitor) (No.(%))	7 (25.9%)	1 (4.0%)	0.032	8.087 (0.596-109.718)	NS
APACHE (II) (mean, range)	15.07 (4-26)	18.0 (10-29)	0.025	0.859 (0.723-1.020)	NS

Abbreviations : OR, odds ratio; CI, confidence interval; NS, no significant; APACHE, acute physiology and chronic health evaluation

1예, *Pseudomonas aeruginosa* 1예가 동정되었다(T able 3).

3. 그람 양성균 균혈증의 위험인자

그람 양성균 균혈증이 증명된 환자를 환자군으로 그람 음성균 균혈증이 증명된 환자를 대조군으로 하여 그람 양성균 균혈증의 위험인자를 분석하였다. 그람 양성균 균혈증의 위험 인자를 조사한 결과 카테터 연관 감염, 구강 점막염, 피부 및 연조직 감염, PPI (proton pump inhibitor) 복용, 그리고 높은 APACHE (II) 점수가 유의한 위험인자로 나타났다(T able 4). 하지만 단변량 분석에서 *P*-value 0.15 미만인 위험 인자를 로지스틱 회귀분석을 이용하여 다변량 분석을 시행한 결과 카테터 연관 감염, 구강 점막염, 피부 및 연조직 감염이 있었던 경우만이 통계학적으로 유의한 위험 인자로 나타났다(T able 5).

고 찰

본 연구에서는 고행압으로 항암요법을 시행 받고 호중구 감소성 발열이 발생한 환자를 대상으로 호중구 감소성 발열 환자의 임상양상을 조사하고 그람양성균 균혈증의 독립적 위험인자를 규명하고자 하였으며, 그 결과 호중구 감소성 발열이 발생한 고행압 환자에서 그람양성균 균혈증이 가장 높은 빈도를 보였으며 특히, 중심정맥 카테터와 연관된 감염이 있는 경우, 구내 점막염이 발생한 경우, 그리고 피부 및 연조직 감염이 발생한 경우에서 그람양성균 균혈증의 위험이 높다는 것을 알 수 있었다.

암의 치료와 관련하여 호중구 감소증이 문제가 되기 시작한 것은 효과적인 항암제가 개발된 후인 1950-1960 년대의 일이다(15). 감염은 암환자들 특히 호중구 감소증 암환자에 있어서 발열의 주요 원인으로(1) 호중구 감소증 환자에서의 감염은 면역 기능이 정상인 환자에서처럼 염증 반응이 잘 나타나지 않으므로 염증의 증상과 증후가

나타나지 않는 경우가 많고 이학적 검사나 방사선 검사에서도 감염 병소가 명확히 나타나지 않는 경우가 흔해 감염증이 급속히 진행하여 치명적인 결과를 가져온다. 국내 대학병원에서 급성 백혈병 환자 및 조혈모세포 이식 환자를 대상으로 분석한 몇몇 연구에 의하면 급성 백혈병 항암치료에 동반된 호중구 감소증 시기에 51-87%의 환자가 적어도 1회 이상 발열을 경험하게 되며 이중 미생물학적 확인 감염의 빈도는 16-46.9% 정도이다(16-18).

현재까지 호중구 감소증 환자의 발열에서 사용하고 있는 예방적 혹은 경험적 항균요법이 녹농균을 포함한 그람음성균을 주 대상으로 하고 있지만 호중구 감소증 발열 환자의 감염에 대한 최근 연구에서 가장 주목할 만한 것은 그람양성균 감염의 증가이다(15, 19, 20). 본 연구에서도 호중구 감소성 발열 환자에서 동정된 주요 원인균의 분포를 보면 그람양성균이 50.9%, 그람음성균이 47.2%, 진균이 1.9%로 그람 양성균의 빈도가 가장 높았으며 이와 같은 결과는 이전의 연구에서와 유사하였다(21, 22).

다만 본 연구에서는 국내 타보고(13)와 달리 그람양성균 내성 비율이 35%로 높지 않았다. 이것은 본 연구에서 전체 그람양성균 균혈증의 수가 많지 않고 분석의 대상을 균혈증에 한정하였기 때문에 그람양성균 내성 비율이 국내 다른 기관의 보고와 달리 높지 않게 나왔을 것으로 생각된다. 또한 암환자에서 항암요법 후 발생한 호중구 감소성 발열의 경우 지역사회 획득 감염의 빈도가 높아 그람양성균의 내성 비율이 높지 않게 나왔을 것으로 생각된다. 실제 세브란스병원에서 2004년 1월부터 2004년 6월까지 발생한 methicillin 내성 *Staphylococcus aureus* (MRSA) 균혈증 환자의 빈도는 원내 감염의 경우 63.8% 였지만 지역사회 획득 감염의 경우 7.1%로 낮았다.

최근에 대부분의 지침들이 호중구 감소성 발열 환자에서 glycopeptide의 초기 사용은 임상적으로 그람양성균 감염이 의심되는 경우에 한해서 신중히 고려해 볼 수 있음을 권고하고 있으며(2) 본 연구의 결과와 같이 호중

구 감소성 발열 환자에서 그람양성균 감염이 점차 증가하고 있어 이러한 그람양성균 감염의 위험인자를 연구할 필요가 있으며 최근 몇몇 연구들이 진행되었다(19, 23)

최근 의료기술의 발전으로 인해 암환자에서 각종 도관, 특히 중심정맥 카테터가 광범위하게 사용되고 있으며 이러한 중심정맥 카테터는 감염의 주요 원인이 되고 있다(24-26). 이러한 카테터를 통한 감염은 특히 피부상재균의 침입으로 인해 발생하며 실제로 암환자에서 중심정맥 카테터와 연관된 감염에서 그람양성균이 높은 빈도로 동정되었음을 많은 연구들에서 보고하였다(24, 25, 27-29). 본 연구에서도 중심정맥 카테터와 관련된 감염이 그람양성균 균혈증의 독립적 위험인자로 나타났다.

위에서 언급한 것처럼 중심정맥 카테터 삽입은 그람양성균 중에서 주로 *coagulase negative staphylococci* (CNS)와 *Staphylococcus aureus* 감염의 위험인자로 알려져 있는 반면에 그람양성균 감염 중에서 *oral viridans streptococcus* (OVS)는 주로 구내 점막염과 관련이 있다고 알려져 있다. 최근 강력한 항암제의 개발과 함께 구내 점막염의 발생 또한 증가 추세이며 그 정도도 심해지고 있다. 호중구 감소성 환자의 감염은 외인성 감염원 뿐 아니라 환자 본인의 내인성 상재균에 의해서도 쉽게 감염될 수 있는데 특히 구강이나 소화관의 점막장벽이 세포독성 항암제에 의해 손상을 받아 쉽게 내인성 상재균이 침입할 수 있다(30, 31). Blijlevens 등은 구내 점막염이 OVS 균혈증 뿐만 아니라 CNS 균혈증의 강력한 위험인자라고 하였으며(31) Chen 등도 항암치료 후 발생한 구내점막염이 OVS 감염의 주요 경로임을 말하였다(32). 본 연구에서도 구내 점막염은 호중구 감소성 발열 환자에서 그람양성균 균혈증과 유의한 상관관계를 보였으며 독립적 위험인자로 나타났다.

농피증, 모낭염, 봉와직염이나 단독과 같은 피부 및 연조직 감염은 지역사회획득 감염 뿐 아니라 병원획득 감염의 주요 원인 중 하나이며 주로 그람양성균의 감염이 흔하다(33). 피부 및 연조직 감염은 *Staphylococcus aureus*와 *Streptococcus pyogenes*가 흔한 원인균으로(34, 35) 호중구 감소성 발열 환자에서도 피부 및 연조직 감염이 그람양성균 균혈증의 위험인자로 생각해 볼 수 있다. 본 연구에서도 피부 및 연조직 감염은 호중구 감소성 발열 환자에서 그람양성균 균혈증의 독립적 위험인자로 나타났다. 또한 최근 보고들에 의하면 피부 및 연조직 감염에서 항생제 내성 그람양성균의 빈도가 점차 높아지고 있으며 이러한 MRSA 같은 항생제 내성 그람양성균은 항생제 감수성 그람양성균 보다 사망률이 더 높다(36, 37). 그레

서 호중구 감소성 발열 환자에서 피부 및 연조직 감염이 발생하였을 경우 치료 반응이 지연되거나 상태가 위중한 경우 glycopeptides의 조기사용을 신중히 고려해볼 필요가 있다(38).

이전의 몇몇 연구들에서 고용량의 cytarabine 사용이 호중구 감소성 발열 환자에서 그람양성균 감염의 위험인자로 알려져 있으나 본 연구에서는 고형암 환자를 대상으로 하여 고용량의 cytarabine을 사용한 환자가 없어 비교 연구를 하지 못하였다. 하지만 고용량의 cytarabine 사용이 심한 구내 점막염을 일으키고 소화관 점막에 손상을 주어 그람양성균의 감염을 쉽게 할 것으로 생각되어 본 연구에서는 구내 점막염을 잘 일으키는 항암제와 그람양성균 균혈증과의 연관성을 비교 분석을 하였으나 통계적으로 의미가 없었다.

호중구 감소증 환자에게 quindone 같은 예방적 항균요법을 시행하는 경우도 그람 양성균 감염의 위험인자로 알려져 있다(8, 12). 하지만 본 연구 기관에서는 호중구 감소증이 발생한 고형암 환자에게 예방적 항균요법을 시행하지 않고 있어 본 연구에서는 예방적 항균요법과 그람양성균 균혈증과의 연관성을 비교 분석을 하지 못하였다.

Elting 등(8)은 심한 호중구 감소증(<100 개/ mm^3)도 *Streptococcus viridans group* 같은 그람양성균 감염의 위험인자로 보고하였다. 하지만 본 연구에서는 호중구 감소성 발열 당시에 호중구 수치가 100 개/ mm^3 미만으로 심하게 감소되어 있어도 그람양성균 균혈증과는 통계적으로 의미가 없었다. 이것은 Elting 등(8)의 연구에서는 대조군에서 심한 호중구 감소증의 비율이 20% 정도였으나 본 연구에서는 대조군에서 55% 정도의 심한 호중구 감소증을 보여 심한 호중구 감소증과 그람양성균 사이의 유의한 상관관계가 없었던 것으로 생각된다.

본 연구는 이미 알려진 위험인자 외에 새로운 위험인자를 찾아보고자 하였으나 통계학적으로 의미있는 새로운 위험인자를 찾지는 못했다. 하지만 그동안 호중구 감소성 발열 환자에서의 그람양성균 감염의 독립적 위험인자에 대한 연구는 주로 백혈병, 림프종 같은 혈액종양환자에서 이루어졌으며 본 연구는 혈액종양환자를 제외한 고형암 환자에서 호중구 감소성 발열시 그람양성균 균혈증의 독립적 위험인자에 대해 규명한 연구라는 데에 의미가 있다. 국내 고형암 환자에서 호중구 발열에 대한 경험적 항생제 사용 시에 본 연구 결과와 같은 위험 인자가 있을 경우에는 glycopeptide의 사용을 보다 적극적으로 고려해야 할 것으로 생각된다.

결론적으로 호중구 감소성 발열이 발생한 고형암 환자에서 그람양성균 균혈증이 높은 빈도를 보였으며 특히 중심정맥 카테터와 연관된 감염이 있는 경우, 구내 점막염이 발생한 경우, 피부 및 연조직 감염이 발생한 경우에서 그람양성균 균혈증의 위험이 높음을 알 수 있었다. 따라서 호중구 감소성 발열이 발생한 고형암 환자에서 발열 당시에 위와 같은 위험인자가 있을 경우 **glycopeptide**의 조기 사용을 고려해야 할 것으로 생각된다. 다만 후향적인 연구라는 문제와 균감염을 혈액배양에서 균이 동정된 균혈증으로 한정하였다는 한계점은 내포하고 있다. 향후 좀더 많은 환자를 대상으로 한 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목 적 : 항암요법을 시행받고 호중구 감소성 발열이 발생한 고형암환자에서 임상양상을 분석하고 그람양성균 균혈증의 위험인자를 알아보고자 하였다.

재료 및 방법 : 2002년 1월부터 2004년 12월까지 연세대학교 의과대학 세브란스 병원 종양내과에서 고형암으로 진단받고 항암요법을 시행받은 18세 이상의 암환자에서 호중구 감소성 발열이 있었던 288예를 대상으로 하였다.

결 과 : 항암요법을 시행받은 고형암 환자 중 288예에서 호중구 감소성 발열이 발생하였다. 이중 원인을 찾을 수 있었던 경우는 130예로 전체 45.1% 이었으며 미생물학적 확인감염(microbiologically documented infection, MDI)은 53예(18.4%) 이었다. 균혈증이 동반된 호중구 감소성 발열의 원인균 분포를 보면 총 53예에서 그람양성균이 27예 분리되어 50.9%를 차지하였고 그람음성균이 25예(47.2%), 진균 1예(1.9%) 순이었다. 그람양성균 중에서 **methicillin** 내성 포도상구균의 비율은 35% 이었다. 호중구 감소성 발열 환자에서 그람양성균 균혈증의 독립적인 위험인자를 분석한 결과 중심정맥 카테터와 연관된 감염이 있는 경우, 구내 점막염이 발생한 경우, 그리고 피부 및 연조직 감염이 발생한 경우에서 그람양성균 균혈증의 위험이 높았다.

결 론 : 호중구 감소성 발열이 발생한 고형암 환자에서 그람양성균 균혈증이 가장 높은 빈도를 보였으며 특히 중심정맥 카테터와 연관된 감염이 있는 경우, 구내 점막염이 발생한 경우, 그리고 피부 및 연조직 감염이 발생한 경우에서 그람양성균 균혈증의 위험이 높음을 알 수 있었다. 따라서 호중구 감소성 발열이 발생한 고형암 환자

에서 발열 당시에 위와 같은 위험인자가 있을 경우 **glycopeptide**의 조기 사용을 고려해야 할 것으로 사료되며 앞으로 더 많은 환자를 대상으로 하는 전향적 연구가 진행되어야 할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Schimpff SC : *Empiric antibiotic therapy for granulocytopenic cancer patients*. *Am J Med* 80:13-20, 1986
- 2) Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, Feld R, Pizzo PA, Rolston KV, Shenep JL, Young LS : *2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer*. *Clin Infect Dis* 34:730-51, 2002
- 3) Klastersky J : *Science and pragmatism in the treatment and prevention of neutropenic infection*. *J Antimicrob Chemother* 41 Suppl D:13-24, 1998
- 4) Vancomycin added to empirical combination antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients. *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) International Antimicrobial Therapy Cooperative Group and the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group*. *J Infect Dis* 163:951-8, 1991
- 5) Bouza E, Burillo A, Munoz P : *Catheter-related infections: diagnosis and intravascular treatment*. *Clin Microbiol Infect* 8:265-74, 2002
- 6) Lowder JN, Lazarus HM, Herzig RH : *Bacteremias and fungemias in oncologic patients with central venous catheters: changing spectrum of infection*. *Arch Intern Med* 142:1456-9, 1982
- 7) Bochud PY, Eggiman P, Calandra T, Van Melle G, Saghafi L, Francioli P : *Bacteremia due to viridans streptococcus in neutropenic patients with cancer: clinical spectrum and risk factors*. *Clin Infect Dis* 18:25-31, 1994
- 8) Elting LS, Bodey GP, Keefe BH : *Septicemia and shock syndrome due to viridans streptococci: a case-control study of predisposing factors*. *Clin Infect Dis* 14:1201-7, 1992
- 9) Jones RN : *Contemporary antimicrobial susceptibility patterns of bacterial pathogens commonly associated with febrile patients with neutropenia*. *Clin Infect Dis* 29:495-502, 1999
- 10) Kern W, Kurrie E, Schmeiser T : *Streptococcal bacteremia in adult patients with leukemia undergoing aggressive chemotherapy. A review of 55 cases*. *Infection* 18:138-45, 1990
- 11) Feld R : *Vancomycin as part of initial empirical antibiotic therapy for febrile neutropenia in patients*

- with cancer: pros and cons. *Clin Infect Dis* 29:503-7, 1999
- 12) Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance: recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *Am J Infect Control* 23:87-94, 1995
 - 13) Lee KW, Kim MY, Kang SH, et al.: Korean nationwide surveillance of antimicrobial resistance in 2000 with special reference to vancomycin resistance in enterococci, and expanded-spectrum cephalosporin and imipenem resistance in gram-negative bacilli. *Yonsei Med J* 44:571-8, 2003
 - 14) Preventing infections associated with indwelling intravascular access devices. *Can Commun Dis Rep* 23 Suppl 8:i-iii, 1-32, i-iv, 31-16, 1997
 - 15) Bodey GP: The treatment of febrile neutropenia: from the Dark Ages to the present. *Support Care Cancer* 5:351-7, 1997
 - 16) Kim SM, Choi JH, Lee SY, Kim BD, Lee KH, Hyun MS: Analysis of the infectious in patients with adults acute myelogenous leukemia. *Korean J Hematol* 34:99-106, 1999
 - 17) Kim HB, Park SW, Kim US, Kim JW, Shin DH, et al.: Infections in patients with acute leukemia. *Korean J Hematol* 34:359-65, 1999
 - 18) Peck KR, Kim SM, Kim YS, Oh MD, Park SY, Kim BK, et al.: Infections in patients with acute leukemia (1986-1992). *Korean J Infect Dis* 25:203-9, 1993
 - 19) Dompeling EC, Donnelly JP, Deresinski SC, Feld R, Lane-Allman EF, De Pauw BE: Early identification of neutropenic patients at risk of gram-positive bacteraemia and the impact of empirical administration of vancomycin. *Eur J Cancer* 32A:1332-9, 1996
 - 20) Pizzo PA: Fever in immunocompromised patients. *N Engl J Med* 341:893-900, 1999
 - 21) Madani TA: Clinical infections and bloodstream isolates associated with fever in patients undergoing chemotherapy for acute myeloid leukemia. *Infection* 28:367-73, 2000
 - 22) Gaytan-Martinez J, Mateos-Garcia E, Sanchez-Cortes E, Gonzalez-Llaven J, Casanova-Cardiel LJ, Fuentes-Allen JL: Microbiological findings in febrile neutropenia. *Arch Med Research* 31:388-92, 2000
 - 23) Cordonnier C, Buzyn A, Leverger G, Herbrecht R, Hunault M, Leclercq R, Bastuji-Garin S: Club de Reflexion sur les Infections en Onco-Hematologie: Epidemiology and risk factors for gram-positive coccid infections in neutropenia: toward a more targeted antibiotic strategy. *Clin Infect Dis* 36:149-58, 2003
 - 24) Nosari A, Nichelatti M, De Gasperi A, Nador G, Anghilleri M, Mazza E, Cozzi P, Mancini V, Miqueleiz S, Bettinelli L, Lucchesini C, Barate C, Ricci F, Ciapanna D, Ravelli E, Morra E: Incidence of sepsis in central venous catheter-bearing patients with hematologic malignancies: Preliminary results. *J Vasc Access* 5:168-73, 2004
 - 25) Butt T, Afzal RK, Ahmad RN, Hussain I, Anwar M: Central venous catheter-related bloodstream infections in cancer patients. *J Coll Physicians Surg Pak* 14:549-52, 2004
 - 26) Fratino G, Molinari AC, Parodi S, Longo S, Saracco P, Castagnola E, Haupt R: Central venous catheter-related complications in children with oncological/hematological diseases: an observational study of 418 devices. *Ann Oncol* 16:648-54, 2005
 - 27) Bouza E, San Juan R, Munoz P, Pascau J, Voss A, Desco M: A European perspective on intravascular catheter-related infections: report on the microbiology workload, aetiology and antimicrobial susceptibility (ESGNI-005 Study). *Clin Microbiol Infect* 10:838-42, 2004
 - 28) Adler A, Yaniv I, Solter E, Freud E, Samra Z, Stein J, Fisher S, Levy I: Catheter-associated bloodstream infections in pediatric hematology-oncology patients: factors associated with catheter removal and recurrence. *J Pediatr Hematol Oncol* 28:23-8, 2006
 - 29) Press OW, Ramsey PG, Larson EB, Fefer A, Hickman RO: Hickman catheter infections in patients with malignancies. *Medicine (Baltimore)* 63:189-200, 1984
 - 30) Wananukul S, Nuchprayoon I, Siripanich H: Mucocutaneous findings in febrile neutropenic children with acute leukemias. *J Med Assoc Thai* 88:817-23, 2005.
 - 31) Blijlevens NM, Donnelly JP, de Pauw BE: Empirical therapy of febrile neutropenic patients with mucositis: challenge of risk-based therapy. *Clin Microbiol Infect* 7 Suppl 4:47-52, 2001
 - 32) Cohen J, Donnelly JP, Worsley AM, Catovsky D, Goldman JM, Galton DA: Septicaemia caused by viridans streptococci in neutropenic patients with leukaemia. *The Lancet* 2(8365-66):1452-1454, 1983.
 - 33) Jones ME, Karlowsky JA, Draghi DC, Thornsberry C, Sahm DF, Nathwani D: Epidemiology and antibiotic susceptibility of bacteria causing skin and soft tissue infections in the USA and Europe: a guide to appropriate antimicrobial therapy. *Int J Antimicrob Agents* 22:406-19, 2003
 - 34) Sharma S, Verma KK: Skin and soft tissue infection. *Indian J Pediatr* 68 Suppl 3:546-50, 2001

- 35) Murakawa GJ : *Common pathogens and differential diagnosis of skin and soft tissue infections*. *Cutis* 73(5 Suppl):7-10, 2004
- 36) Wilson MA : *Skin and soft-tissue infections: impact of resistant gram-positive bacteria*. *Am J Surg* 186 (5A):35S-41S; discussion 42S-43S, 61S-64S, 2003
- 37) Lee SY, Kuti JL, Nicolau DP : *Antimicrobial management of complicated skin and skin structure infections in the era of emerging resistance*. *Surg Infect (Larchmt)* 6:283-295, 2005
- 38) Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Everett ED, Dellinger P, Goldstein EJ, Gorbach SL, Hirschmann JV, Kaplan EL, Montoya JG, Wade JC; Infectious Diseases Society of America : *Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections*. *Clin Infect Dis* 41:1373-406, 2005